

[文章编号] 1000-4718(2006)08-1650-04

# 肝硬化患者肝移植围术期血浆 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 水平变化\*

黑子清<sup>1</sup>, 罗晨芳<sup>1</sup>, 黎尚荣<sup>1</sup>, 付咏梅<sup>2</sup>, 马武华<sup>1</sup>, 罗刚健<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 中山大学附属第三医院麻醉科, 广东 广州 510630; <sup>2</sup> 暨南大学医学院病理生理教研室, 广东 广州 510632)

**[摘要]** 目的: 探讨肝硬化患者肝移植围术期前列环素(PGI<sub>2</sub>)、血栓素(TXA<sub>2</sub>)的变化、在肝移植围术期的意义及对体、肺循环的影响。方法: 24例终末期肝硬化患者接受改良背驮式肝移植术, 监测围术期心率(HR)、平均动脉压(MABP)、平均肺动脉压(MPAP)、中心静脉压(CVP)、肺动脉楔压(PAWP)、心指数(CI)、体循环阻力指数(SVRI)、肺循环阻力指数(PVRI)。分别于麻醉后术前、无肝前10 min、无肝期30 min、新肝期30 min和术毕5个时点抽取中心静脉血, 用放免法测定血浆TXB<sub>2</sub>及6-keto-PGF1 $\alpha$ 水平。结果: ①MABP在下腔静脉和门静脉阻断及开放后短期内有一过性下降。②CVP、MPAP和PAWP在肝血管阻断后显著下降; 供体肝脏复流后, 显著升高。③CI在无肝期明显下降, 新肝期10 min后升高至较术前更高水平。④SVRI和PVRI在无肝期均显著增高; 新肝期15 min内SVRI和PVRI高于术前水平, 新肝期30 min后SVRI显著低于术前水平。⑤与术前值相比, 6-keto-PGF1 $\alpha$ 和TXB<sub>2</sub>各期显著增加; 与阻断前相比, 6-keto-PGF1 $\alpha$ 在新肝期缓慢降低, 在术毕时显著降低。结论: 肝硬化患者肝移植围术期血浆TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>水平变化显著, 一定程度影响了体肺循环。

**[关键词]** 肝硬化; 肝移植; 肺; 血流动力学; 血栓素 A<sub>2</sub>; 依前列醇

**[中图分类号]** R363 **[文献标识码]** A

## Changes of serum levels of TXA<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> in cirrhosis patients during liver transplantation

HEI Zi-qing<sup>1</sup>, LUO Chen-fang<sup>1</sup>, LI Shang-rong<sup>1</sup>, FU Yong-mei<sup>2</sup>, MA Wu-hua<sup>1</sup>, LUO Gang-jian<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> Department of Anesthesiology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yet-sen University, Guangzhou 510630, China; <sup>2</sup> Department of Pathophysiology, Medical College of Jinan University, Guangzhou 510632, China)

**[ABSTRACT]** **AIM:** To study the changes of serum levels of thromboxane A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>) and prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) in cirrhosis patients during liver transplantation. **METHODS:** Samples were obtained from 24 cirrhosis patients in end at five time points during liver transplantation. TXA<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> level were measured by radioimmunoassay. Arterial and mixed venous blood samples used for blood gas analysis were taken at the same time. Intrapulmonary shunt (Qs/Qt) was calculated according to the standard formula. The hemodynamics parameters including continuous cardiac output index (CI), HR, mean artery blood pressure (MABP), MPAP, CVP, PAWP, SVRI, PVRI were measured during liver transplantation. **RESULTS:** (1) MABP decreased significantly in the early stage of anhepatic period and neohepatic period. (2) CVP, MPAP and PAWP decreased significantly during anhepatic period. They increased significantly after graft reperfusion and remain the high level. (3) CI declined significantly during anhepatic period and increased at 10 min postreperfusion of new liver. (4) SVRI and PVRI increased during anhepatic period and were higher than baseline level at 15 min after reperfusion. SVRI was lower than baseline level at 30 min after reperfusion. (5) Compared with the baseline level, 6-keto-PGF1 $\alpha$  and TXB<sub>2</sub> increased significantly. Compared with the level before vascular cross-clamping, 6-keto-PGF1 $\alpha$  decreased during neohepatic period and it had significant difference in statistics at the end of operation. **CONCLUSION:** Serum levels of TXA<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> significantly change during liver transplantation and may affect the system and pulmonary circulation to some extent.

**[KEY WORDS]** Liver cirrhosis; Liver transplantation; Lung; Hemodynamics; Thromboxane A<sub>2</sub>; Epoprostenol

终末期肝硬化常合并心血管功能失调, 包括门脉高压、高血流动力学、门肺高压、肺分流增加和微循环障碍等。引起心血管功能紊乱的重要原因是体内扩血管物质合成增加及人体对缩血管活性物质敏感性降低<sup>[1]</sup>。近年研究已发现肝硬化时人体内血栓

素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>) 和前列环素(PGI<sub>2</sub>) 合成增加, 影响了血管舒缩功能<sup>[2]</sup>。肝移植中, 随着大血管的阻断和移植肝植入, 可导致血流动力学的紊乱。本研究将观察肝硬化肝移植围术期血栓素和前列环素含量的变化, 并分析其临床意义。

[收稿日期] 2005-05-13 [修回日期] 2005-07-26

\* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30271254); 广东省科技计划项目(No. 2004B35001005)

## 材 料 和 方 法

### 1 一般资料

24例终末期肝硬化病人,年龄31-67岁,平均50岁;体重52-89 kg;其中男21例,女3例;心功能II-III级,ASA III-IV级。14例乙型肝炎肝硬化,10例为晚期肝硬化合并肝癌。Child分级为A级6例;B级14例,C级4例。

### 2 麻醉方法

麻醉前30 min肌注苯巴比妥钠0.1 g和阿托品0.5 mg。入室常规监测心电图、无创动脉血压及脉搏血氧饱和度。建立静脉通路后,咪唑安定3-5 mg、异丙酚1 mg·kg<sup>-1</sup>、维库溴铵0.1 mg·kg<sup>-1</sup>和芬太尼3-5 μg·kg<sup>-1</sup>麻醉诱导,气管插管后行机械通气;呼气末二氧化碳分压(P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>)维持在30-45 mmHg(1 kPa=7.5 mmHg)之间;行右锁骨下静脉穿刺,置入口径8F静脉双腔管,主要用于输血补液及给药;吸入(0.5-3)%异氟醚维持麻醉,维库溴铵4 mg·h<sup>-1</sup>维持肌松,术中酌情追加芬太尼0.05-0.1 mg。使用液体加温器和充气式加温毯实行全身加温以防止体温降低。手术各期持续泵入多巴胺2-5 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>,以利于肾功能保护。

### 3 手术方法

采用改良背驮式肝移植术<sup>[3]</sup>。

### 4 监测方法和指标

麻醉后经桡动脉穿刺,连接惠普M1165多功能监测仪(惠普公司,美国);行右颈静脉穿刺,插入扩张导引管,放置Swan-Ganz漂浮导管,连接Vigilance持续血量监测仪(爱德华公司,美国),持续监测并定期记录病人的心率(HR)、平均动脉压(ABPM)、平均肺动脉压(PAPM)、中心静脉压(CVP)、心排血指数(CI)、肺动脉压(PAP)、肺动脉楔压

(PAWP)、体循环阻力指数(SVRI)、肺循环阻力指数(PVRI)。

### 5 血样品采集及处理

用吸取了0.2 mL EDTA-Na液的一次性5 mL注射器分别于麻醉后术前(T1)、无肝前10 min(T2)、无肝期30 min(T3)、新肝期30 min(T4)和术毕(T5)5个时点采集中心静脉血3 mL;即刻混匀,注入试管中,4℃下3 500 r/min离心10 min,分离血浆,取上清液置于-70℃冰箱中储存待测。以测定TXA<sub>2</sub>和PGI<sub>2</sub>的稳定代谢产物血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)和6-酮-前列腺素F1α(6-keto-PGF1α)的含量间接反映血浆中的TXA<sub>2</sub>和PGI<sub>2</sub>水平(放免药盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供)。

### 6 统计学处理

数据以SPSS 11.0软件处理,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内比较采用方差分析和配对t检验,两变量之间的相关性采用Spearman相关分析。

## 结 果

### 1 一般情况

24例患者均成功接受原位肝移植术,术后无1例死亡。手术时间(363±54) min、无肝期时间(40±10) min。手术期间输入红细胞(1 208±895) mL、血浆(2 250±708) mL、晶体液(3 436±1 210) mL。失血量为(3 133±2 004) mL、尿量(1 790±1 206) mL、腹水(1 381±2 061) mL。

### 2 血清TXB<sub>2</sub>、6-keto-PGF1α水平的变化(见表1)

与术前值相比,围术期6-keto-PGF1α显著增加;与阻断前比较,6-keto-PGF1α在新肝期缓慢降低,在术毕时较无肝前显著降低。TXB<sub>2</sub>各测试点水平均较术前值显著升高( $P < 0.05$ )。

表1 肝硬化肝移植围术期血清TXB<sub>2</sub>和6-keto-PGF1α水平的变化

Tab 1 Changes of TXB<sub>2</sub> and 6-keto-PGF1α in cirrhosis patients during liver transplantation ( $\bar{x} \pm s$ , n=24)

	T1	T2	T3	T4	T5
6-keto-PGF1α (ng/L)	149.07 ± 78.89	706.54 ± 303.17*	1 093.25 ± 299.17* <sup>△</sup>	606.25 ± 317.69* <sup>#</sup>	512.34 ± 294.62* <sup>△#</sup>
TXB <sub>2</sub> (ng/L)	118.33 ± 53.78	302.31 ± 118.68*	274.10 ± 95.79*	276.57 ± 124.15*	194.69 ± 63.71* <sup>△</sup>
TXB <sub>2</sub> /6-keto-PGF1α	0.85 ± 0.56	0.54 ± 0.48	0.27 ± 0.11*	0.59 ± 0.39 <sup>#</sup>	0.47 ± 0.34

\* $P < 0.05$  vs T1; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs T2; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs T3.

### 3 围术期血流动力学变化(见表2)

MABP在下腔静脉和门静脉阻断短期和开放后短期内有一过性下降,应用血管活性药后,可基本维持稳定。CVP、PAP和PAWP在无肝期均显著降低( $P < 0.05$ );而在新肝期显著增高( $P < 0.05$ )并维持高于术前水平。CI在无肝期显著降低( $P < 0.05$ )、新肝期10 min后显著增高( $P < 0.05$ );SVRI和PVRI在无肝期均显著增高( $P < 0.05$ );SVRI在新肝期显著低于术前水平。

### 4 相关分析

术前TXB<sub>2</sub>/6-keto-PGF1α与分流率呈负相关( $r_s = -0.800$ ,  $P < 0.01$ ),无肝期6-keto-PGF1α与SVRI呈负相关( $r_s = -0.511$ ,  $P < 0.05$ ),TXB<sub>2</sub>与无肝期SVRI呈正相关( $r_s = 0.869$ ,  $P < 0.01$ )。

## 讨 论

TXA<sub>2</sub>是由血小板微粒体合成并释放的一

表 2 肝硬化肝移植围术期血流动力学的变化

Tab 2 Hemodynamic values In cirrhosis patients during orthotopic liver transplantation ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 24$ )

	T1	T2	T3	Neohepatic - 1 min	Neohepatic - 15 min	T4	T5
HR (mmHg)	82 ± 17	94 ± 12*	113 ± 18* <sup>△</sup>	106 ± 17**	101 ± 11**	97 ± 12**	93 ± 10**
ABPM (mmHg)	75 ± 9	81 ± 11*	79 ± 9 <sup>△</sup>	57 ± 19**	80 ± 10*	80 ± 10*	81 ± 11*
MPAP (mmHg)	19 ± 4	19 ± 5	11 ± 3* <sup>△</sup>	23 ± 6**	26 ± 6**	27 ± 5**	25 ± 4**
CVP (mmHg)	14 ± 3	14 ± 4	6 ± 3* <sup>△</sup>	14 ± 5*	18 ± 5**	19 ± 4**	18 ± 4*
PAWP (mmHg)	8 ± 3	8 ± 2	5 ± 4* <sup>△</sup>	9 ± 4*	12 ± 4**	11 ± 3**	10 ± 2**
CI (liters · min <sup>-1</sup> /m <sup>2</sup> )	5.6 ± 1.4	5.4 ± 1.4*	3.0 ± 1.0* <sup>△</sup>	3.1 ± 1.0**	5.8 ± 1.6**	6.5 ± 1.3**	6.2 ± 1.5**
SVRI (dynes · s <sup>-1</sup> /cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	1 356 ± 493	1 182 ± 389*	2 252 ± 663* <sup>△</sup>	1 417 ± 737*	1 022 ± 333**	930 ± 304**	1 037 ± 369**
PVRI (dynes · s <sup>-1</sup> /cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	113 ± 62	86 ± 56	153 ± 94 <sup>△</sup>	249 ± 166**	108 ± 44*	96 ± 43*	100 ± 40*

\*  $P < 0.05$  vs T1; <sup>△</sup>  $P < 0.05$  vs T2; \*\*  $P < 0.05$  vs T3. 1 mmHg = 0.133 kPa.

种具有强烈促血管收缩和血小板聚集的生物活性物质,在体内迅速代谢为血栓素 B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>)。PGI<sub>2</sub> 是由血管内皮细胞合成的抗血小板聚集和舒张血管的生物活性物质,可迅速代谢为 6 - keto - PGF1 $\alpha$ 。正常情况下,两者处于动态平衡,维持血管壁张力和局部有效循环,有减少出血和促进血凝,防止血栓形成的作用<sup>[4]</sup>。各种慢性肝病患者 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 失调,表现为 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 增高或降低;肝硬化门脉高压患者体循环和门静脉血 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 水平较正常人高出 2 - 3 倍,是造成肝硬化患者血流动力学紊乱的重要因素<sup>[5,6]</sup>。本研究结果显示:肝硬化肝移植围术期 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 均显著增高,两者比值发生变化,并以无肝期最显著。结果表明,肝移植围术期肝硬化患者血浆 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 明显失调。目前引起肝移植术中 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 明显失调的原因尚不明确,我们推测可能与手术应激、出血及大量输血、门静脉阻断、门脉系统的淤血和移植肝植入缺血再灌注等因素有关。

本组肝硬化病人在肝移植围术期出现了明显的体肺循环的变化,表现为无肝期处于低有效循环状态,开放后新肝期除短时低血压表现外,呈现高动力循环,与我们以往研究和国外学者的研究结果相符<sup>[7,8]</sup>。经相关分析发现:术前 TXB<sub>2</sub>/6 - keto - PGF1 $\alpha$  与分流率呈负相关,无肝期 6 - keto - PGF1 $\alpha$  与 SVRI 呈负相关,无肝期 TXB<sub>2</sub> 与 SVRI 呈正相关;除此之外,在肝移植围术期, TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 与大多数体肺循环参数无相关性;由于在无肝期和新肝早期当血流动力学剧烈波动时,为避免动脉血压持续过低,我们适量运用了肾上腺素及去甲肾上腺素,而这类血管活性药物可使血管收缩,导致体肺循环阻力增加,可能一定程度影响了相关性的分析。血管活性药物、低温、开放后的酸性代谢产物、缓激肽、内毒素、NO 和 ET 共同影响了肝移植围术期体肺循环变化的病理生理过程<sup>[9,10]</sup>,本结果则证实 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 一定程度参与了肝硬化肝移植围术期的体肺循环变化,同样是影响肝移植围术期循环变化的因素之一。

TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 存在于多种脏器及组织中,是一种局部活性物质,参与器官的生物调节和多种病理过程。有研究发现:TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 与心肌缺血再灌注损伤及肾功能衰竭等密切相关<sup>[11,12]</sup>。在肝移植围术期肾功能损害、缺血再灌注损伤及呼吸功能障碍较为常见<sup>[10]</sup>;本研究证实肝硬化肝移植围术期血栓素和前列环素水平变化显著,是否与肾、肺功能损害有关,尚不明确,因此,有必要对肝移植围术期 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 变化的临床意义进行深入研究。

[参 考 文 献]

[1] 开 丽,胡德耀,刘良明. 病理性血管扩张或反应低下的调控机理[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(1): 130 - 133.

[2] 柳 枫,冷希圣,朱继业,等. 肝硬变门静脉高压症患者门体分流术前血中内皮素、血栓素与前列环素动态临床观察[J]. 肝胆外科杂志, 2000, 8(1): 8 - 11.

[3] 陈规划,陆敏强,何晓顺,等. 改良背驮式肝移植 69 例报告[J]. 中国实用外科杂志, 2002, 22(7): 405 - 407.

[4] 陈明锴,宋建华,王 歆,等. 磷脂酶 C 抗血小板功能的研究 II - 对血小板释放和代谢的作用[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(12): 1340 - 1344.

[5] Sitzmann JV, Campbell K, Wu Y, et al. Prostacyclin production in acute, chronic, and long - term experimental portal hypertension[J]. Surgery, 1994, 115(3): 290 - 294.

[6] Yokoyama Y, Xu HZh, Kresge N, et al. Role of thromboxane A<sub>2</sub> in early BDL - induced portal hypertension[J]. Am J Physiol, 2003, 284(3): G453 - G460.

[7] De Wolf AM, Begliomini B, Gasior TA, et al. Right ventricular function during orthotopic liver transplantation[J]. Anesth Analg, 1993, 76(3): 562 - 568.

[8] 黑子清,黄文起,陈秉学. 体外静脉转流下原位肝移植病人肺循环的变化[J]. 中华麻醉学杂志, 2000, 20(3): 156 - 159.

[9] Rull R, Garcia - Valdecasas JC, Rimola A, et al. Relation of the levels of systemic prostaglandins and hemodynamic changes present during orthotopic transplant of the

liver[J]. Rev Esp Enferm Dig, 1996, 88(12): 840 - 846.

[10] Acosta F, Serrano E, Diaz J, et al. Hemodynamic consequences of oxidative stress following reperfusion during liver transplantation [J]. Transplant Proc, 1999, 31(6): 2375 - 2376.

[11] 郭志凌. PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> 失衡与心肌缺血再灌注[J]. 心血管病学进展, 1995, 16(5): 266 - 269.

[12] 林琳, 陈玲, 贾汝汉, 等. 前列腺素 E<sub>1</sub> 对慢性肾衰竭患者肾血流和肾脏内前列环素/血栓素 A 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(6): 329 - 331.

中国病理生理杂志 Chinese Journal of Pathophysiology 2006, 22(8): 1653, 1664

[文章编号] 1000 - 4718(2006)08 - 1653 - 02

## 严重烫伤早期血胃泌素、胃动素及 β - 内啡肽的测定和意义

王少根, 徐惠琴, 王立基  
(安徽医科大学附属医院烧伤科, 安徽 合肥 230022)

**[摘要]** 目的:检测严重烫伤休克后血清胃泌素(GAS)、β - 内啡肽(β - EP)及血浆胃动素(MTL)浓度的动态变化并分析其意义。方法:复制豚鼠背部30% III°烫伤模型(假烫组,烫伤组),分别在其伤后3 h、6 h、12 h、24 h、48 h及72 h处死取血,RIA法测血清GAS、β - EP及血浆MTL的浓度,同样方法复制10% III°、20% III°豚鼠背部烫伤模型,并对20% III°烫伤豚鼠部分延迟复苏,后按时段采血。结果:GAS在伤后3h降至最低值,6 h至24 h一直维持于低水平,至48 h上升到对照值水平;MTL伤后3 h开始明显降低于对照值,12 h达最低值,其后略有上升但仍显著低于对照组;β - EP在伤后48 h内各时点均高于对照组,但在伤后6 h和12 h最高,以后有所下降。烫伤越重,休克复苏越延迟,血GAS、MTL、β - EP变化越大。结论:严重烫伤早期血胃肠激素水平有明显变化,休克程度和延迟复苏对其影响很大。

**[关键词]** 烧伤;胃泌素类;促胃动素;β内啡肽

**[KEY WORDS]** Burns; Gastrins; Motilin; Beta - endorphin

**[中图分类号]** R363 **[文献标识码]** A

严重烧伤后机体由于创伤、疼痛、休克而发生一系列的内分泌反应,既往很多学者对应激激素<sup>[1]</sup>进行广泛的研究,但烧伤及创伤后胃肠激素水平变化如何,以及其与烧伤病情的关系,文献未见报道,本实验拟对此进行相应检测。

### 材 料 和 方 法

#### 1 动物及试剂

豚鼠重约550 g,雌雄各半,由本校实验动物中心提供。胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)、β - 内啡肽(β - EP)试剂盒购于北京华英生物技术研究所。

#### 2 动物模型的复制及测定方法

豚鼠190只,饲养3 d,实验前禁食12 h,自由饮水,豚鼠背部剃毛,1%戊巴比妥钠(30 mg/kg, ip),后背部在95℃热水中烫22 s造成30% III°烫伤模型,伤后1 h按Parkland公式行腹腔输液,后保暖并分笼饲养,对照组动物行37℃水处理。伤后不同时点采血,静置4℃冰箱30 min,后于-20℃状态下离心(3 000 r/min)20 min,取上清后-40℃冰箱保存待测,同样方法制成10% III°、20% III°烫伤模型,并对20% III°烫伤豚鼠部分延迟复苏即烫后6 h按上述法补液,在12 h、

24 h、48 h抽血保存待检。胃泌素、胃动素及β - EP用放射免疫法测定。

#### 3 统计学处理

数据用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, *t* 检验。

### 结 果

1 烫伤30%面积后,在休克期各时点血GAS、MTL浓度均明显低于对照值,β - EP明显高于对照值。血清中胃泌素的动态变化:伤后3 h降至最低值,6 h至24 h一直维持于低水平,48 h上升到对照值水平;烫伤后血浆中胃动素的动态变化:在伤后3 h开始明显降低,12 h达最低值,其后略有上升,但仍低于对照组;烫伤后血清中内啡肽的动态变化:在伤后各时点均显著高于对照组,6 - 12 h最高(表1)。

2 烫伤面积越大,血清GAS、β - EP及血浆MTL浓度变化越明显,烫伤面积越大,血清GAS、血浆MTL下降越明显,虽经抗休克后有所缓解,但仍恢复缓慢(表2)。

3 同等烫伤面积20% III°延迟复苏后,血清GAS及血浆MTL浓度明显降低;血清β - EP明显升高(表3)。

4 假烫组不同时点血胃肠激素水平基本不变。

[收稿日期]2004 - 11 - 15 [修回日期]2005 - 08 - 10

Tel: 0551 - 2922100; E - mail: wangsg119@ yahoo. com. cn

(下转第1664页)